

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000371

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR

Number: 0401723

Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 May 2005 (13.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

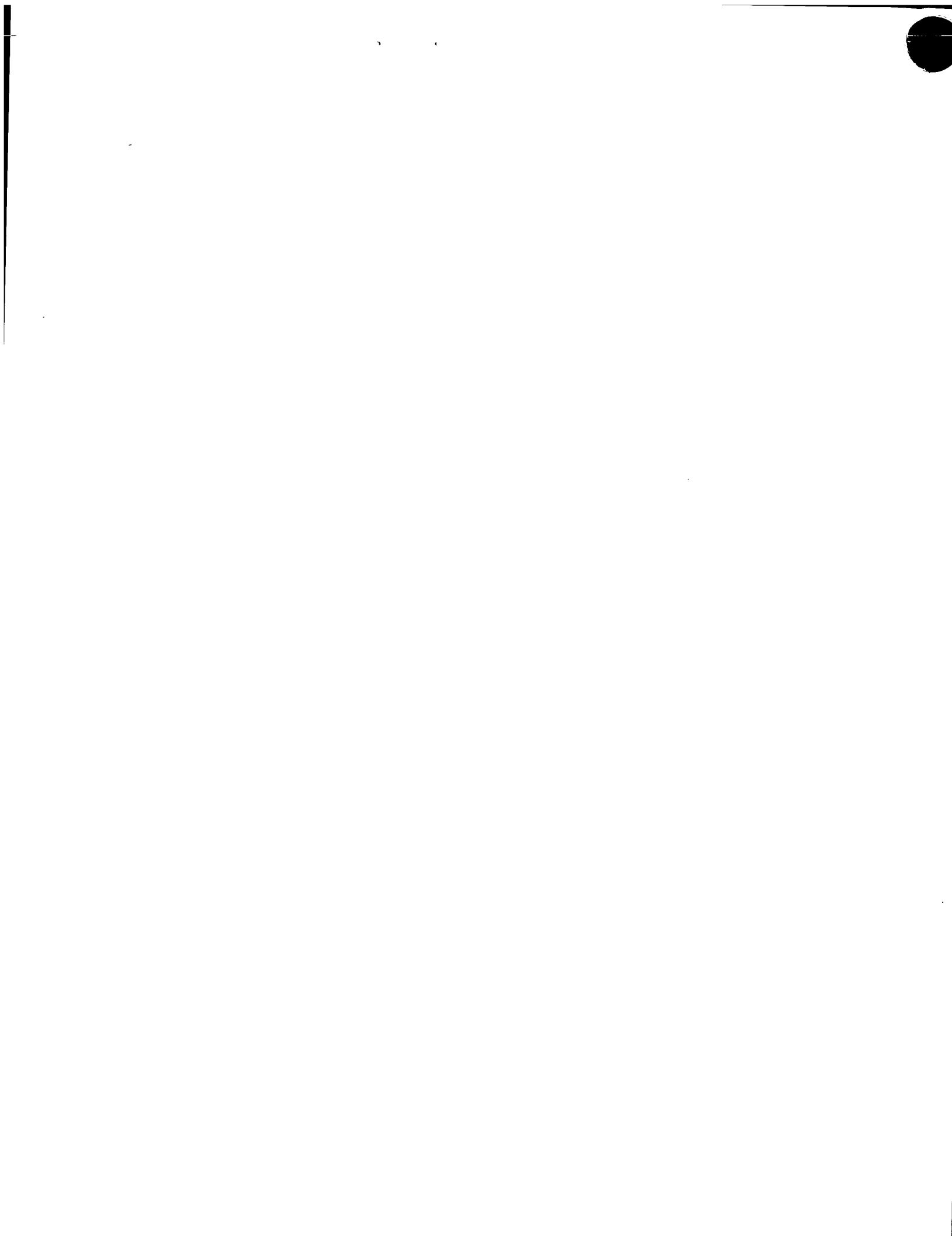
26 AVR. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 0 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

REMISE DES PIÈCES	Réserve à l'INPI
DATE	20 FEV 2004
LIEU	75 INPI PARIS 34 SP
	0401723
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	20 FEV. 2004
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA04082/CB	

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

L'OREAL
ANDRAL Christophe - D.I.P.I
25-29 Quai Aulagnier
92600 ASNIERES
France

Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
<input checked="" type="checkbox"/> NATURE DE LA DEMANDE		
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes	
<input type="checkbox"/>		
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale	N°	Date
	<input type="checkbox"/>	/ /
	N°	Date
	<input type="checkbox"/>	/ /
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale	N°	Date
	<input type="checkbox"/>	/ /

5 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Utilisation du metronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter une inflammation cutanée.

<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N°
		Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N°
		Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N°
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		
6 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
Nom ou dénomination sociale		GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT,S.N.C.
Prénoms		
Forme juridique		SNC
N° SIREN		<input type="text"/> . <input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/>
Adresse	Rue	635,route des Lucioles Quartier des Clausonnes
	Code postal et ville	06560 VALBONNE - SOPHIA ANTIPO利斯
Pays		France
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.48.80
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88
Adresse électronique (facultatif)		

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE		20 FÉV 2004
LIEU		75 INPI PARIS 34 SP
		0401723
N° D'ENREGISTREMENT		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W /260899

1 Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		OA04082/CB
2 MANDATAIRE		
Nom		ANDRAL
Prénom		Christophe
Cabinet ou Société		L'ORÉAL
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	25-29 Quai Aulagnier
	Code postal et ville	92600 ASNIERES Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.47.56.48.80
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.56.73.88
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
3 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
4 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet <i>(y compris division et transformation)</i>
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques
		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
6 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Christophe ANDRAL  20 Février 2004
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
 Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne le domaine du traitement des inflammations cutanées, et plus particulièrement le traitement des inflammations cutanées dans la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, utiles pour le traitement des inflammations cutanées, et plus particulièrement le traitement des inflammations cutanées dans la rosacée et comprenant à titre d'agent actif le métronidazole.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale, un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage.

Selon différents travaux, *Demodex folliculorum* aurait un rôle étiologique dans la rosacée (Erbagi et al., 1998, Int J Dermatol, vol.37, pages 421-425; Purcell et al, 1986, J Am Acad Dermatol, vol.15, pages 1159-1162; Sibenge et al., 1992, J Am Acad Dermatol, vol.26, pages 590-593). Il semble que *Demodex folliculorum* cause ou aggrave des réactions inflammatoires, se traduisant par des papules et des pustules, en bloquant les follicules pilo-sébacés du visage (Roihu et al., 1998, J Cutan Pathol,

vol.25, pages 550-552). Ce parasite déclencherait par ailleurs une réponse immune humorale (Nunzi et al., 1980, Br J Dermatol, vol 103, pages 543-551; Manna et al., 1982, Br J Dermatol, vol 107, pages 203-208).

La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

10 La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire :

- stade 1 des relaxations vasculaires (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale.

15 Ces « flushes » sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.

- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le

20 menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.

- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les

25 patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.

- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

30 Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque. Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des

effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

5 De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est encore à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

10 Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'interaction du métronidazole avec la sécrétion de certaines interleukines, et tout particulièrement avec la sécrétion de l'interleukine 5, de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10, impliquées notamment dans le processus inflammatoire de la rosacée.

15 Une infection par *Demodex folliculorum* déclenche une réponse immunitaire humorale. La réponse immunitaire humorale implique une activation des cellules T auxiliaires de type 2 (Th2). La différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 est induite par l'interleukine 6. Les cellules Th2 produisent alors l'interleukine 4, l'interleukine 5 et l'interleukine 10, qui stimulent l'activation des cellules B et la production d'anticorps.

20 L'interleukine 5 (IL-5), également appelée "eosinophil colony stimulating factor", est sécrétée par les lymphocytes T. Elle peut être classée parmi les facteurs de croissance de type hématopoïétique car elle stimule la croissance, la différenciation et l'activité des éosinophiles qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections parasitaires. L'interleukine 5 agit également sur les éosinophiles comme un agent chimiotactique. L'IL-5 induit la prolifération des lymphocytes B et leur sécrétion 25 d'immunoglobulines.

30 L'interleukine 6 (IL-6), aussi appelée "hepatocyte stimulating factor", "hybridoma growth factor" ou "B cell stimulating factor", est une glycoprotéine sécrétée notamment par les cellules T, les monocytes et les fibroblastes. Elle stimule la croissance et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et augmente la génération des plaquettes. Elle provoque, par activation des hépatocytes, la sécrétion des protéines de l'inflammation comme le fibrinogène et la protéine C réactive. Elle a un rôle pro-inflammatoire.

L'interleukine 10 (IL-10) est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les mastocytes. L'IL-10 agit notamment au niveau des lymphocytes B : augmentation de la viabilité des petits lymphocytes B et augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II. Cette interleukine est également impliquée dans la régulation de la 5 prolifération des mastocytes.

Le métronidazole, ou (methyl-2 nitro-5 imidazolyl)-2 ethanol, est connu dans l'art antérieur pour ses propriétés antibactérienne, antiparasitaire et antiprotozoaire. Il exerce une toxicité sélective vis à vis des microorganismes anaérobies ainsi que des 10 cellules hypoxiques. Au niveau de ces dernières, le métronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure ADN de ces cellules.

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'implication de certaines interleukines dans un processus inflammatoire cutané, et plus 15 particulièrement l'implication de l'interleukine 5, de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10 dans une inflammation cutanée, et plus particulièrement dans la composante inflammatoire de la rosacée.

La Demanderesse a maintenant mis en évidence les propriétés intéressantes du 20 métronidazole sur l'inflammation cutanée, et plus particulièrement sur la composante inflammatoire dans la rosacée.

Il a été constaté de façon surprenante que l'utilisation du métronidazole avait pour conséquence une modification de la sécrétion des interleukines, et plus 25 particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10. Il a également été constaté que l'utilisation du métronidazole avait pour conséquence une inhibition de la sécrétion des interleukines, et plus particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de 30 traitement d'une inflammation cutanée consistant à administrer à un sujet atteint d'une telle inflammation, une quantité efficace de métronidazole, dans laquelle le métronidazole est capable de modifier et/ou d'inhiber la sécrétion d'au moins une interleukine. Plus particulièrement, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement d'une inflammation cutanée consistant à administrer à un sujet atteint d'un 35 telle inflammation, une quantité efficace de métronidazole, dans laquelle le

métronidazole est capable de modifier et/ou d'inhiber la sécrétion d'une, de deux ou de trois interleukines choisie(s) dans le groupe comprenant l'IL-5, IL-6 et l'IL-10.

En conséquence, l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'une inflammation cutanée, et préférentiellement de la composante inflammatoire dans la rosacée.

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique, destinée au traitement d'une inflammation cutanée, ladite inflammation résultant de la sécrétion d'au moins une interleukine, de deux ou de trois interleukines choisie(s) dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la composante inflammatoire de la rosacée ; composition dans laquelle le métronidazole est capable de modifier, de façon avantageuse d'inhiber, la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

L'invention concerne également l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, dans laquelle le métronidazole est capable de modifier, de façon avantageuse d'inhiber, la sécrétion de deux ou de trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

Plus particulièrement, la composition pharmaceutique objet de la présente invention est une composition dermatologique, pour application topique sur la peau.

Par traitement d'une inflammation cutanée, on entend selon la présente invention le traitement et/ou la prévention d'une inflammation cutanée.

Par traitement de la composante inflammatoire de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

5 Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

10 Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

Suivant un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20% de métronidazole, de préférence de 0,1 à 2% de métronidazole, et plus 15 préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% de métronidazole exprimé en poids par rapport au poids total de la composition.

20 Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation du métronidazole, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés des composés qui se distinguent du métronidazole, par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques et présentant sensiblement la même activité.

25 Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre le métronidazole au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des 30 antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec le métronidazole. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres 35 solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des

électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénérants, des gélifiants. Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénérants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les agents propénérants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipéargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion,

de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne le métronidazole, dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution de métronidazole dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

15 A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :

- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
- 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif ;
- 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrant ;

20 - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,1 à 2 %, de métronidazole ;
et une phase aqueuse comprenant un gélifiant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou 25 une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Néris-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau 30 de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le métronidazole dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosoïque.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples ci-après concernant l'activité du métronidazole.

25 **Exemple 1 – Activité du métronidazole sur la sécrétion des interleukines**

Matériels et méthodes :

La mesure de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10 a été réalisée sur des cellules mononucléaires de sang périphérique (PBMC) selon la méthode utilisée par Endo (Endo et al., 1993, Int Arch Allergy Immunol, vol.101, pages 425-430). Les PBMC sont isolées à partir de sang veineux périphérique traité à l'héparine, séparées par centrifugation en gradient de densité et suspendues dans du milieu RPMI 1640. Pour stimuler la sécrétion des interleukines, les PBMC sont cultivées en présence de Concavalin A à 20µg/ml. Puis les cellules sont incubées pendant 48h à 37°C en présence de métronidazole. Le surnageant de culture est alors récupéré et utilisé pour

tester le niveau de sécrétion des interleukines. Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 sont quantifiées à l'aide de kits enzymatiques d'immuno-essai (R&D System). Les tests sont réalisés en dupliqué selon les recommandations du fabricant. Les résultats sont exprimés (tableau 1) en pourcentage de valeur contrôle et en pourcentage de variation de valeurs contrôle.

5 Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 par les PBMC sont étudiées en présence de méthronidazole à 10 µM.

Tableau 1

	Métronidazole (µM)	% de valeur contrôle (+/- SD)
Sécrétion IL-5	10	73,7 +/- 3,5
Sécrétion IL-6	10	69,2 +/- 7,1
Sécrétion IL-10	10	76,6 +/- 7,8

10

Le méthronidazole inhibe donc la sécrétion de l'interleukine-5, de l'interleukine-6 et de l'interleukine-10

REVENDICATIONS

1) Utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter une inflammation cutanée.

5

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite inflammation cutanée résulte de la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

10 3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite inflammation cutanée résulte de la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

15 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite inflammation est la composante inflammatoire de la rosacée et en ce que le métronidazole est capable de modifier la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

20 5) Utilisation selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le métronidazole est capable de modifier la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

25 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le métronidazole inhibe la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le métronidazole inhibe la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

30

8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.

10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

10 12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

13) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

15 14) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que la composition contient de l'ordre de 0,0001 à 20% en poids et de préférence de 0,1 à 2% de métronidazole, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids de métronidazole.

20 15) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

25 16) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés

autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénétrants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260399

Vos références pour ce dossier (facultatif)	OA04082/BN/CB		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0401723		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation du metronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter une inflammation cutanée.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT,S.N.C. 635,route des Lucioles Quartier des Clausonnes 06560 VALBONNE SOPHIA ANTIPOlis France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DOLFI	
Prénoms		Fabrizio	
Adresse	Rue	11 - 1 les hauts de veyriere	
	Code postal et ville	06560	VALBONNE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		SAFONOVA	
Prénoms		Irina	
Adresse	Rue	44, boulevard Henri Sappia	
	Code postal et ville	06100	NICE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 12 Mars 2004 Christophe ANDRAZ			



100
90
80
70
60

